

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

1117

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Jacques BOY

Né le 3 octobre 1935, à Tours (Indre-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

1962

Contribution à l'étude

DE LA FICHE RÉTICULO-ENDOTHÉLIALE DE SANDOR

(TECHNIQUE DE VARGUES)

DANS LES

AFFECTIONS VASCULAIRES PAR ATHÉROSCLÉROSE

Président : M. LEMAIRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Jacques BOY

Né le 3 octobre 1935, à Tours (Indre-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

196

Contribution à l'étude
DE LA FICHE RÉTICULO-ENDOTHÉLIALE DE SANDOR
(TECHNIQUE DE VARGUES)
DANS LES
AFFECTIONS VASCULAIRES PAR ATHÉROSCLÉROSE



Président : M. LEMAIRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

Pneumo-phtisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).
 Psychiatrie : M. PICHOT (P.).
 Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
 FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).
 Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
 M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).
 Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
 MARCHE (J.).
 Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
 Clinique chirurgicale :
 MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).
 Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).
 Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).
 Clinique oto-rhino-laryngologique :
 M. MADURO (R.).
 Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).
 Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
 Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*
 Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
 Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)
 Conservateur en Chef de la Bibliothèque,
 Conservateur du Musée d'Histoire de la
 Médecine M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle DUMAITRE (P.)
 Bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
 Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
 QUIÉVREUX (E.)

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
 dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres
 à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MES PARENTS

En reconnaissance des sacrifices
qu'ils s'imposent, en témoignage de
mon admiration et de ma profonde
affection.

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMAIRE
Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En hommage de respectueuse
gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Emile ARON

Directeur de l'Ecole Nationale de Médecine et de
Pharmacie de Tours

Médecin Chef du Centre Hospitalier Régional Bretonneau
de Tours

Officier de la Légion d'Honneur

A qui je dois d'avoir pu entre-
prendre ce travail.

Respectueux témoignage de ma
reconnaissance et de mon profond
attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ Jean-Louis NEEL

Qui m'a guidé dans la réalisation
de cette thèse.

En reconnaissance de ses conseils
et de son enseignement.

En hommage de ma profonde admiration
et de mon sincère attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ VARGUES

Grâce à qui ce travail a pu
s'accomplir.

En gage de ma reconnaissance.

A MES MAÎTRES DE L'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie de Tours, et du Centre Hospitalier
Régional Bretonneau de Tours.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA FICHE
RETICULO-ENDOTHELIALE DE SANDOR
(Technique de VARGUES)
DANS LES AFFECTIONS VASCULAIRES PAR ATHEROSCLEROSE

-:-:-:-:-

Pendant plus d'un an, la Fiche Réticulo Endothéliale (F.R.E.) de SANDOR a été pratiquée systématiquement sur les sérums de tous les malades entrant dans le Service du Professeur ARON (C.H.R. de TOURS). Ainsi, 198 sérums de sujets athéroscléreux ont été étudiés, et les résultats ont été comparés à ceux des autres épreuves d'exploration biologique de l'athérosclérose.

La F.R.E. pouvait-elle apporter des renseignements supplémentaires pour aider au diagnostic de l'athérosclérose ?

C'est cette étude qui est présentée ici.

Après avoir brièvement rappelé quelques notions générales sur le problème des lipides et de l'athérosclérose, nous verrons quelles sont les épreuves biologiques permettant l'étude des lipides et des lipoprotéines, et quelle place prend alors, parmi elles, la F.R.E.

Cette F.R.E. sera alors étudiée chez 198 athéroscléreux divers, puis comparée à trois autres épreuves biologiques le test de Burstein, la lipidémie et la cholestérolémie.

[illegible]

GENERALITES

I - HISTORIQUE

C'est la découverte de lipides, et particulièrement de cholestérol dans les plaques d'athérome qui fit supposer qu'un trouble du métabolisme des lipides pouvait être la cause de l'athérosclérose.

Cette découverte, datant du siècle dernier, est due aux anatomo-pathologistes ROKITANSKY, VOGEL et VIRCHOW.

D'emblée, les interprétations furent contradictoires.

- Pour VIRCHOW, les dépôts cholestéroliniques proviennent de la paroi artérielle, et ils sont le résultat d'une dégénérescence primaire de cette paroi.

- Pour ROKITANSKY, leur origine est sanguine et les dépôts sont secondaires au passage à travers l'intima du cholestérol sanguin.

Il semble que l'explication de VIRCHOW ait d'abord été retenue, et il faut attendre le début du XXème siècle pour que l'hypothèse humorale commence peu à peu à se préciser sous l'influence des travaux anatomiques, mais surtout cliniques et expérimentaux.

C'est au cours des vingt dernières années que les preuves les plus solides de cette théorie ont été réunies et paraissent aujourd'hui s'imposer.

2 - LIPIDES ET ATHEROSCLEROSE

a) Nature des lipides

→ Normalement, à jeun, seule une très petite quantité d'acides gras reste libre dans le sang humain; les autres lipides (cholestérol, acides gras, phospholipides) sont liés aux protéines par des cénapses dont la découverte est due à MACHEBOEUF.

Ces lipoprotéines appartiennent à 2 catégories principales différant par leur fraction protéique et leur richesse en lipides, et se classant selon leur migration à l'électrophorèse sur papier :

- les unes, de dimensions relativement réduites et de forte densité, sont plutôt pauvres en lipides (30 % environ de la molécule) et contiennent plus de phospholipides que de cholestérol : ce sont les α lipoprotéines (migrant avec les α_1 globulines et les albumines), leur poids moléculaire est de 300.000 environ.
- les autres, de dimensions beaucoup plus importantes et de plus faible densité sont riches en lipides (50 à 80 % de la molécule) et contiennent plus de cholestérol que de phospholipides. Ce sont les β lipoprotéines migrant avec les β_2 globulines). Leur poids moléculaire est de 1.300.000 environ.

→ Après le repas, la plus grande partie des lipides absorbés passent dans les chylifères puis dans le sang sous forme de chylomicrons, émulsion très fine de graisses neutres, chaque gouttelette dont la surface est tapissée

par des molécules protéiques et des phospholipides, contenant en solution une petite quantité de cholestérol et de vitamines liposolubles.

b) Le rôle des lipides du sérum sanguin dans l'athérosclérose paraît établi grâce à des arguments anatomiques, expérimentaux et cliniques brièvement rappelés ici :

- anatomiques

telle la richesse des plaques d'athérome humain en lipides et cholestérol; telle aussi l'évolution de la plaque athéromateuse jeune à la plaque ancienne suggérant la lente transformation d'un dépôt d'origine sanguine initialement complexe, et progressivement réduit à ses constituants les plus difficiles à métaboliser, dont le cholestérol.

- expérimentaux

Un régime riche en cholestérol permet d'obtenir chez certains animaux un athérome expérimental.

Ce fait, très étudié, confirme d'une manière peu discutable la possibilité du passage du cholestérol sanguin dans la paroi artérielle, malgré les réserves dues aux faits que les lésions anatomiques de l'athérome expérimental ne sont pas tout à fait semblables à celles de l'athérome humain, et que le régime donné aux animaux d'expérience ne peut se comparer aux régimes de l'homme normal.

- cliniques, enfin, qui confirment l'existence d'un lien entre la lipidémie (et particulièrement la cholestérolémie) et le développement de l'athérosclérose humaine.

- . ainsi les maladies métaboliques qui s'accompagnent d'une hyperlipidémie, s'accompagnent de manifestations précoces d'athérosclérose (Il en est ainsi pour le diabète, l'hypercholestérolémie familiale, l'hyperlipémie essentielle).
- . les accidents d'athérosclérose coronarienne sont plus fréquents dans les populations dont le niveau de vie est relativement élevé, permettant une alimentation riche en lipides.
- . les sujets que frappent les accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne ont une cholestérolémie moyenne plus élevée que les individus indemnes.

3 - LE SYNDROME BIOCHIMIQUE DE L'ATHEROSCLEROSE

LEMAIRE et COTTET ont décrit un "syndrome biochimique de l'athérosclérose, qu'ils trouvent d'ailleurs en harmonie avec le syndrome biochimique de l'athérosclérose animale.

Ce syndrome est caractérisé par :

- l'hypercholestérolémie

Elément le plus anciennement connu, cette hypercholestérolémie est généralement modérée, mais significative du point de vue statistique. Il faut cependant reconnaître que ce stigmata est inconstant puisqu'il manque dans un quart à la moitié des cas.

- une hyperlipidémie est généralement associée à cette hypercholestérolémie, et on la retrouve avec une fréquence assez comparable.

- une augmentation de la réaction de KUNKEL au Phénol.

- une augmentation du rapport Cholestérol/ Phospholipides.

Normalement égal à 1, il s'élève dans l'athérosclérose ainsi que GERTLER, KUNKEL l'ont montré.

- une augmentation des β lipoprotéines avec élévation parallèle du cholestérol lié aux β , et une chute des α lipoprotéines.

Il existe donc une augmentation du rapport β / α , qui paraît être d'après beaucoup d'auteurs, le stigmate le plus fréquent. Ce rapport β / α , normalement égal à 3 ou 4 peut ainsi doubler ou tripler (MALMROS et SWAHN, DURRUM, RAYNAUD, COTTET).

LEMAIRE et COTTET signalent, en concluant, qu'il existe

- des athéroscléroses certaines avec cholestérolémie normale.

Mais alors, le plus souvent, la lipidémie, ou la réaction de Kunkel, ou l'électrophorèse sur papiersont perturbées.

- des observations où l'ensemble des lipides est augmenté malgré un état clinique apparemment normal : dans ces cas la lipidémie et la réaction de Kunkel au Phénol seraient significativement moins troublées qu'elles ne le sont chez les coronariens, bien que la cholestérolémie soit semblable.

La cholestérolémie a donc une valeur d'orientation; les autres méthodes explorant le métabolisme lipidique la complètent et la consolident.

4 - EN CONCLUSION, on peut souligner que :

- . les troubles du métabolisme des lipides jouent un grand rôle dans la génèse de l'athérosclérose.
- . qu'ils ne sont pas le seul facteur et peuvent manquer complètement dans certains cas. La maladie paraît aujourd'hui le résultat de l'intervention de facteurs multiples (troubles hormonaux, hérédité, profession...).
- . que ces troubles du métabolisme des lipides ont un point commun, l'hypercholestérolémie, mais différent par la nature des molécules qui véhiculent le cholestérol sanguin, et par leur mécanisme (hypercholestérolémie d'origines exogène et endogène).

5 - MOYENS D'ETUDES DES LIPIDES ET LIPOPROTEINES

Rappelons brièvement, parmi les épreuves dont on peut disposer en clinique :

1. La cholestérolémie, et la lipidémie, le rapport cholestérol/phospholipides

2. Le pouvoir cholestérolytique

Dès 1928 le pouvoir cholestérolytique a été étudié par LOEPER et LEMAIRE. "Il explore les possibilités de dissolution du sérum vis à vis du cholestérol ajouté en excès; il est donc un indice de saturation plasmatique".

Normalement positif chez le jeune, il tend à se négativer chez le sujet âgé. Le pouvoir cholestérolytique est nul ou négatif chez les athéroscléreux dans 70 % à 80 % des cas.

3. La réaction de KUNKEL au PHENOL

La réaction phénolique de Kunkel, réaction de floculation, s'est révélée intéressante dans une étude faite par SOULIER et ALAGILLE. Ces auteurs ont trouvé cette réaction positive dans la presque totalité des cas d'athéromatose humaine ou expérimentale.

Cette réaction mettrait en jeu les lipides totaux (KUNKEL, AHRENS, EISENMENGER), ou seulement les bêtaglobulines (SOULIER et ALAGILLE).

4. La méthode de fractionnement chimique de COHN est la plus précise mais la plus longue à réaliser; elle ne peut être utilisée en clinique.

5. Ultra centrifugation, Ultra flottation. Les lipoprotéines de GOFMAN

Le principe est le suivant :

Les athéromateux présentent dans leurs sérums des lipoprotéines de nature anormale, particulièrement riches en cholestérol. Ces lipoprotéines, que certains considèrent comme pathognomoniques de l'athéromatose correspondent probablement à celles que la technique de l'hypercentrifugation met en évidence.

Cette technique de séparation est relativement simple : les particules en suspension dans un liquide sédimentent suivant leur densité (leur forme, leurs dimensions également...).

Ainsi GOFMAN, utilisant l'appareillage de SVEDBERG, sépare les différents groupes de protéines et lipoprotéines d'un

sérum suivant leur densité : alors que les protéines sédimentent, les lipoprotéines se localisent à la surface (ultra flottation), les plus légères flottant le plus rapidement.

Les molécules qui sédimentent sont caractérisées par leur vitesse de sédimentation exprimée en unités Svedberg de sédimentation à 20° (S 20), celles qui flottent, les lipoprotéines par leur vitesse de flottation (Sf).

Résultats et Interprétation

- . A l'état normal et à jeun, on trouve dans le sérum des lipoprotéines dont les Sf varient entre 2 et 8.
- . Dans la lipémie post prandiale on trouve des lipoprotéines de Sf élevé qui se convertissent rapidement en Sf 2-8.
- . Dans l'athérosclérose on trouve une augmentation des grosses molécules lipido protidiques de la classe Sf 10-20.

6. Le test de BURSTEIN et SAMAILLE

L'Héparine ou le Sulfate de Dextrane, en solution calcique semblent précipiter électivement les β lipoprotéines. Le test de Burstein et Samaille utilisant comme réactif l'héparine, ou sa variante (BADIN et SCHMITT) utilisant le sulfate de Dextrane constituent donc une méthode intéressante pour étudier la lipoprotéïnémie.

Réactif et sérums à étudier étant mis en présence, la lecture opacimétrique s'effectue au spectrophotomètre.

7. L'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée

On sait que l'hyperlipémie provoquée par un repas gras explore la période post prandiale du métabolisme des lipides qui échappe à l'étude de la lipémie à jeun.

Mais c'est une épreuve peu sensible que l'on peut remplacer par des méthodes plus précises et spécifiques, qui utilisent les graisses neutres marquées aux isotopes radioactifs, ou encore la vitamine A ester naturel liposoluble, qui participe étroitement aux premières étapes du métabolisme des acides gras et se comporte comme un véritable "traceur" ou témoin de ces premières étapes.

L'augmentation de l'hypervitaminémie A provoquée suggère un trouble des premières étapes du métabolisme des lipides ayant pu passer inaperçu à l'examen de la lipémie à jeun, et sans doute plus accessible au régime sans graisses et à l'héparinothérapie.

8. L'électrophorèse sur papier. Le lipidogramme

L'électrophorèse sur papier, après coloration de la bande par le noir Soudan révèle les lipoprotéines sériques et les situe suivant leur vitesse de migration : c'est le lipidogramme.

Il permet de distinguer les α lipoprotéines, les β lipoprotéines, et les chylomicrons, ces derniers dessinant une "trainée" entre le trait de dépôt du sérum et les β lipoprotéines.

D'autre part, l'injection d'héparine fournit un moyen simple de distinguer sur le lipidogramme des fractions de

compositions très différentes, qui sont à première vue confondues au niveau de la tache β . Les fractions qui lui sont sensibles sont probablement dérivées directement des chylomicrons. (Les lipoprotéines sériques "Héparino-sensibles" de J.L. BEAUMONT).

9. Le test du papier au Trichloréthylène

Ce test consiste à doser, à partir d'un sérum donné étalé sur un papier ARCHE, le cholestérol extrait par un solvant, le Trichloréthylène, et à évaluer son taux en pourcentage par rapport à la cholestérolémie totale.

Cette extraction paraît explorer la force des liaisons protido-lipidiques, ce qui explique sa relative indépendance vis à vis du taux de cholestérol sanguin et de la lipidémie.

Les sujets normaux ont un taux moyen d'extractibilité de 2,95 %, les malades atteints d'artérite des membres inférieurs de 6 %, les hypercholestérolémiques, apparemment normaux (cholestérolémie moyenne de ce groupe 3,82 o/oo) de 15 %, et les coronariens (cholestérolémie moyenne de ce groupe 2,70 o/oo) de 15,4 % (LEMAIRE et Coll.).

Récemment, NEEL et DUPONT ont retrouvé, dans une étude portant sur 368 sérums, un taux d'extractibilité moyen du cholestérol se situant à 3,85 % chez les sujets normaux (104 cas), 15,3 % chez les coronariens (128 cas), 12,9 % chez l'ensemble des athéromateux (159 cas).

Ceci permet donc une nette différenciation entre les sujets normaux d'une part, et les athéroscléreux d'autre part.

10. La Fiche Réticulo Endothéliale (F.R.E.) de SANDOR

En 1950, SANDOR propose une méthode d'étude des "Euglobulines" (c'est à dire les globulines peu solubles du sérum) par précipitation dans des solutions pauvres en électrolytes à différents ph.

Les résultats, traduits graphiquement par une courbe, sont donnés comme une "fiche réticulo endothéliale".

VARGUES, en 1952, simplifiant la technique de SANDOR, fait de la F.R.E. un test de réalisation aisée, donnant une image très fidèle de l'équilibre des globulines sanguines, sans les dénaturer ou les modifier.

Cette précipitation s'étend entre ph 7,5 et ph 4,5. Selon le point isoélectrique des euglobulines, celles-ci se trouvent ou non en solution dans les liquides tampons utilisés pour la réalisation de la F.R.E.

- entre ph 7,5 et 6,5, seules précipitent les euglobulines de point isoélectrique élevé, c'est à dire les gamma-euglobulines.
 - en dessous de ph 5,5, ce sont surtout les euglobulines de point isoélectrique bas qui précipitent, c'est à dire les alpha-euglobulines.
 - entre ph 5,5 et 6,5 précipitent les β euglobulines mais aussi quelque peu les alpha et les gamma euglobulines.
- Les sérums de sujets sains fournissant des courbes semblables, on peut définir une courbe de référence de précipitation normale qui sera comparée aux courbes pathologiques.

- les modifications en plus ou en moins des gamma ou des alpha euglobulines s'expriment par l'inscription de la courbe du malade à un niveau supérieur ou inférieur, par rapport à la courbe témoin, dans les zones de précipitation respective de ces euglobulines.
- si la précipitation entre ph 6,5 et 5,5 est supérieure à la normale, et si les alpha et gamma euglobulines sont normales, il y a sûrement hyperbêtaeuglobulinémie chiffrable par la hauteur du sommet de la courbe.

Cependant, si les taux des alpha ou des gamma euglobulines est anormal, il est alors malaisé de chiffrer le taux des bêta-euglobulines.

On pourra alors parler d'hyper-alpha-bêta-euglobulinémies (à côté des hyper-bêta-euglobulinémies), ce qui correspond à l'élévation des bêta-euglobulinémies. qu'accompagne une élévation plus ou moins marquée des alpha-euglobulinémies, entraînant une élévation du sommet de la courbe au-dessus des limites normales avec une déviation plus ou moins franche du sommet de cette courbe en zone acide, à ph 5,5 ou même inférieur à 5,5.

*

*

*

Les modifications de la F.R.E. chez les sujets athéroscléreux ont déjà fait l'objet de plusieurs travaux; c'est ainsi que :

- 1) VARGUES et PASQUET se sont intéressés au comportement des euglobulines sériques en fonction du ph.

Cette étude a d'abord été clinique, chez 15 malades présentant une athérosclérose évolutive : alors que les précipitations sont normales pour des valeurs de ph supérieures à 6,5 et inférieures à 5,5, la courbe de chaque malade présente une flèche nette pour des ph voisins de 6, toujours compris entre 5,8 et 6,2.

Expérimentalement l'étude est reprise chez des rongeurs, soumis à un régime athérogène. Les auteurs constatent le même phénomène.

L'athérosclérose évolutive s'accompagne donc d'une élévation du taux des euglobulines précipitant entre ph 5,5 et 6,5, et le régime générateur d'athérosclérose chez les rongeurs entraîne rapidement une augmentation de ces mêmes globulines, que les auteurs identifient à des β euglobulines (Ces euglobulines pourraient d'ailleurs être rapprochées des "molécules géantes" identifiées par GOFMAN dans l'athérosclérose à l'ultracentrifugation, selon ces auteurs).

- 2) RAYNAUD et Coll. proposent la F.R.E. de SANDOR (technique simplifiée type VARGUES) "comme test d'exécution rapide, précis, peu onéreux, et pouvant donner une juste appréciation du taux des molécules géantes lipido-protidiques de GOFMAN".

Cliniquement, de même que dans les travaux précédents, un taux anormalement élevé d'euglobulines de ph 6 chez tous les sujets athéroscléreux en évolution est retrouvé. De plus, ce fait correspond sur les tracés électrophorétiques systématiquement pratiqués, à une élévation concomitante de la fraction β .

Ces résultats semblent donc prouver que l'athérosclérose en évolution a son reflet humoral dans un taux anormalement élevé d'euglobulines de ph 6 qui seraient des lipoprotéines β .

Les auteurs rappellent que les travaux de COHN et de son école ont mis en évidence les deux types de lipoprotéines sériques :

- les lipoprotéines α de mobilité électrophorétique α -I, de poids moléculaire 200.000.
- les lipoprotéines β de mobilité électrophorétique β I contenant environ les 3/4 des lipides d'un plasma humain normal à jeun. Leur poids moléculaire est très élevé, atteignant 1.300.000. Or ces lipoprotéines β sont insolubles dans l'eau en l'absence de sel : ce sont par conséquent des euglobulines.

Et ces auteurs de terminer en soulignant l'intérêt que présentent l'électrophorèse et la courbe de précipitation des euglobulines sériques en fonction du ph dans le dépistage de l'athérosclérose.

- 3) SOULIER et ALAGILLE, constatant que l'ultra-centrifugation nécessite une installation complexe, recherchent une technique plus simple d'étude des lipoprotéines. Ils étudient alors l'électrophorèse sur papier et les réactions non spécifiques des protéines chez 42 athéroscléreux.

L'électrophorèse retrouve une augmentation des α 2 et β lipoprotéines. Parmi les réactions non spécifiques pratiquées, deux se révèlent intéressantes pour le diagnostic d'athérosclérose

évolutive : le test de Kunkel au phénol, et la floculation des euglobulines à ph 6 (selon la technique dérivée de celle de SANDOR).

Ces deux épreuves sont en effet positives dans la presque totalité des cas d'athérosclérose humaine ou expérimentale, et cette positivité va de pair avec l'augmentation des β lipoprotéines à l'électrophorèse.

Enfin les auteurs signalent que, chez un même malade, il n'existe pas nécessairement de parallélisme entre l'existence et l'intensité des modifications de ces 3 tests qui semblent plus se compléter que se superposer.

- 4) Dans sa thèse de Sciences, enfin VARGUES, signale que certaines lipoglobulines sont aisément précipitées dans des solutions de force ionique faible et de ph compris entre 5,5 et 6. Ce sont donc des euglobulines, c'est à dire des globulines peu solubles.

Seules ces euglobulines riches en graisses précipitent dans la réaction dite F.R.E.

Il faut cependant noter que la majeure partie des β lipoglobulines, définies selon ONCLEY, ne précipitent pas dans les solutions de faible force ionique et sont donc de nature pseudoglobulinique.

en ajoutant enfin de la Soude normale diluée au 1/50 sous contrôle potentiométrique jusqu'à obtenir le ph désiré.

Il est évident que les quantités de soude ne sont données qu'à titre indicatif, l'important étant d'obtenir les ph indiqués dans le tableau.

b) Réalisation d'une fiche

Dans 8 tubes on met 2 cm³ de chacun des 8 tampons ainsi préparés. On ajoute, toujours dans chacun de ces 8 tubes, 2 cm³ de sérum à analyser dilué au 1/40 pour le photomètre type VERNES.

On agite, on laisse reposer une demi-heure. On détermine ensuite la densité optique et le ph de chaque tube.

c) Les résultats sont exprimés par une courbe : les points expérimentaux sont portés sur un graphique : en abscisses valeurs des ph, en ordonnées degrés optiques (lus au photomètre JOUAN spectral junior, tubes cylindriques 12 mm de diamètre). Puis les points sont réunis par une courbe régulière.

Tout point aberrant devra faire penser à une erreur technique. En outre, la courbe obtenue ne peut avoir qu'un seul sommet; une courbe "à 2 bosses" résulte d'erreurs techniques.

2 - REALISATION DU TEST DE BURSTEIN

La réaction de Burstein est une des meilleures réactions des

β lipoglobulines connues actuellement. En effet il semble bien que l'Héparine (ou le sulfate de Dextrane) en solution calcique précipite électivement les β lipoglobulines. Les

facteurs techniques de la réaction (concentration en sels de Ca, en héparine, en sérum, température de réaction) influent peu sur le résultat qui dépend avant tout de la teneur du sérum en β lipoglobulines.

La méthode de Burstein a été modifiée comme suit, de façon à l'adapter aux appareils de mesure dont nous disposons et aux méthodes usuelles employées par notre laboratoire

Préparation du réactif

- réactif A { Héparine sèche 250 mg
{ Eau distillée 25 cm³

Cette solution A est donc une dilution d'héparine à 1 g %.

Nous avons utilisé l'héparine lyophilisée Choay à 25.000 unités internationales.

- réactif B { Chlorure de Calcium 11 g,1
{ Eau distillée 200 cm³

Cette solution est donc une solution M/2 de Chlorure de Ca.

Au moment de l'emploi on mélange en parties égales la solution A et la solution B.

Par ailleurs lors de l'exécution de la F.R.E. le sérum est dilué au 1/40 dans de l'eau distillée. On prélève 2 cm³ de cette dilution sérique au 1/40 qui sont introduits dans un tube capillaire de 12 mm de diamètre. On ajoute dans le tube 0,2 cm³ du mélange des réactifs A et B. On laisse reposer pendant 15 minutes avant de faire la lecture opacimétrique au photomètre.

Cette technique donne des résultats absolument comparables à la technique originale de Burstein. En effet la concentration finale en Chlorure de calcium est égale à M/40, la concentration en Héparine à 1g/2000; seule la concentration en sérum est différente (sérum dilué au 1/40 alors que, dans la technique de Burstein il n'est dilué qu'au 1/10). Ces différences techniques sont sans action sur la signification de la réaction.

Résultats

Avec cette technique la normale se situe entre 35 et 45 Unités VERNES.

3 - DOSAGE DE LA CHOLESTEROLEMIE (technique de M. MICHON.

Laboratoire C.H.R. TOURS)

a) Principe

Un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique ajouté directement au sérum donne avec le cholestérol une coloration bleue dosable au spectrophotomètre en utilisant une solution titrée de cholestérol comme solution de référence.

b) Réactifs

1. Solution A

{ Anhydride acétique	600 ml
{ Acide acétique	400 ml

2. Solution B

{ Solution A	100 ml
{ Acide sulfurique concentré	10 ml

Le mélange est refroidi sous eau courante. Cette solution doit être préparée au moment de l'emploi et reste stable 24 heures.

3. Solution étalon de cholestérol à 2 o/oo

{ Cholestérol pur 0,2 g
{ Acide acétique qsp 100 ml

c) Technique

Les quantités sont consignées dans le tableau suivant :

	Tube de l'échantillon à titrer	Tube de la solution de référence
Solution étalon		0,1 ml
Sérum	0,1 ml	eau 0,1 ml
Acide acétique	0,1 ml	
Solution B	3,9 ml	3,9 ml

La chute rapide du réactif sur le sérum est nécessaire et suffisante pour assurer un mélange homogène; on obtient immédiatement une coloration bleue limpide qui s'intensifie avec le temps.

La densité optique est déterminée au photomètre (JOBIN-YVON) après 15 minutes exactement.

Le calcul détermine facilement le taux de la cholestérolémie :
g de cholestérol/l de sérum =

$$\frac{\text{DO de l'échantillon à titrer}}{\text{DO de la solution de référence}} \times 2$$

d) Résultats

Avec cette technique, la normale se situe entre
1g 50 et 2g 50/litre.

4 - DOSAGE DES LIPIDES TOTAUX SANGUINS

a) Principe : on extrait les lipides par le mélange
méthylal-méthanol; l'extrait sec est repris par l'éther
de pétrole que l'on évapore. Le résidu lipidique est
pesé.

b) Réactifs : 1) Mélange Méthylal-Méthanol

{ Méthylal 400 ml
{ Méthanol 100 ml

2) Ether de pétrole.

c) Technique

Dans un tube à centrifuger on met :

{ Sérum : 2 ml
{ Mélange Méthylal-Méthanol : 20 ml

Après avoir mélangé soigneusement, on centrifuge.

Le solvant est ensuite versé dans un BECHER.

On lave alors deux fois le culot avec 10 ml de mélange
méthylal-méthanol.

On réunit les solvants, et on les évapore à sec dans
l'étuve à 80° placée sous une hotte ventilée.

L'extrait est alors repris par quelques ml d'éther de
pétrole, puis filtré. Ce filtrat est recueilli dans un
flacon préalablement desséché et lavé.

L'éther de pétrole étant évaporé sur platine chauffante,
l'extrait sec est pesé.

Le poids X de l'extrait sec représente les lipides contenus dans 2 ml de sérum. Donc :

Lipides en grammes par litre de sérum = $X \times 500$

d) Résultats

Les chiffres normaux se situent entre 5 g et 7 g/litre.

IV - ETUDE DE LA F.R.E. DE SANDOR
-:-:-:-:-
DANS LES MALADIES CARDIO -
-:-:-:-:-
VASCULAIRES PAR ATHEROSCLEROSE
-:-:-:-:-

I - MATERIEL D'ETUDE

La fiche réticulo endothéliale (F.R.E.) a été étudiée sur 198 cas d'affections vasculaires diverses par athérosclérose, retenus au fur et à mesure de leur arrivée dans un service de médecine générale pendant plus d'une année (Service du Pr. ARON de l'Hôpital de TOURS.)

Ces 198 cas se décomposent en :

Artériopathies coronaires par athérosclérose	44 cas
Infarctus du myocarde récents (de moins d'un mois)	40 cas
Hémiplégies récentes	50 cas
Artériopathies des membres inférieurs par athérosclérose	8 cas
Diabètes	32 cas
Hypertensions chez des sujets âgés de plus de 50 ans	24 cas

soit au total : 198 cas

1. Les infarctus du myocarde ont tous été confirmés à l'électrocardiogramme par des signes électriques de nécrose myocardique d'apparition récente ou des signes de lésion-ischémie aiguë coïncidant avec un tableau clinique évocateur de thrombose coronaire.

2. Les artériopathies coronaires ont été retenues, soit lorsqu'il s'agissait d'un angor coronarien d'effort pur tout à fait caractéristique à la marche, soit lorsque les symptômes électriques ne laissaient aucun doute sur la nature de la douleur précordiale.
3. Les hémiplésies : il s'agit ici de tous les accidents vasculaires cérébraux hémiplésiques survenus récemment chez des athéroscléreux âgés ou hypertendus de plus de cinquante ans, à titre de complication de l'athérosclérose des artères cérébrales.
4. Les artériopathies des membres inférieurs ont été retenues soit au stade de claudication intermittente franche, soit au stade des troubles trophiques prégangréneux avec toujours des perturbations importantes des oscillations des membres inférieurs et des pouls pédieux et tibiaux inférieurs.
5. Les diabètes sont tous d'évolution prolongée avec, le plus souvent, des complications dégénératives artérielles dans divers territoires.
6. Les hypertensions sont du type "hypertension solitaire" chez des sujets tous âgés de plus de 50 ans.

2 - RESULTATS GLOBAUX

198 cas	89 F.R.E. normales (44,95%)		109 F.R.E. anormales (55,05%)		57 augmentation des βeuglobulines (28,78%)		52 augmentation des αeuglobulines (26,27%)	
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
Artériopathies: coronaires 44 F.R.E.	21	48	23	52	14	31,6	9	20,4
Infarctus : 40 F.R.E. Durée d'évolu- tion 1 mois minimum	20	50	20	50	6	15	14	35
Hémiplégies : 50 F.R.E.	17	34	33	66	16	32	17	34
Artériopathies des membres : 8 F.R.E.	3	37,5	5	62,5	3	37,5	2	25
Hypertensions (sujets âgés de + 50) 24 F.R.E.	15	62,5	9	37,5	8	33,3	1	4,2
Diabète : 32 F.R.E.	13	40,6	19	59,4	10	31,2	9	28,2

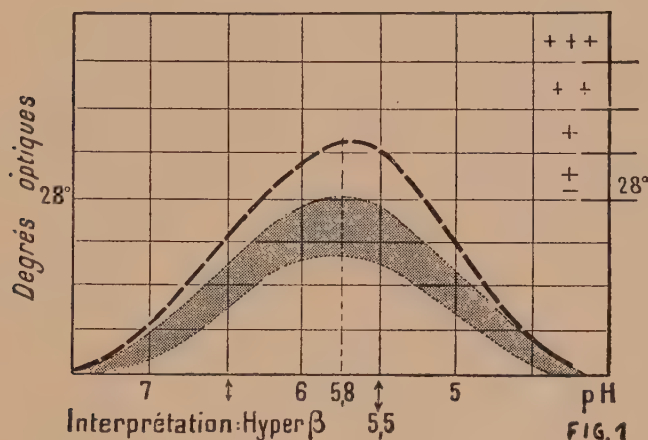
A - Les fiches réticulo endothéliales normales

Dans 89 cas sur 198, la F.R.E. peut être considérée comme absolument normale (soit dans 44,95 % des cas)

Dans chaque catégorie considérée, nous obtenons :

- 21 F.R.E. normales sur 44 artériopathies coronaires, soit 48 %
- 20 F.R.E. normales sur 40 infarctus, soit 50 %
- 17 F.R.E. normales sur 50 hémiplégies, soit 34 %

à branches ascendante et descendante symétriques est alors entièrement au-dessus des limites de la normale et prend l'aspect de "courbe coiffante" (Fig. 1)



L'élévation du sommet de la courbe est alors proportionnelle à l'augmentation des euglobulines bêta; celle-ci peut être mesurée par le chiffre des degrés optiques obtenus à ce niveau. Nous avons, sur nos tableaux codifié, ces augmentations des bêta-euglobulines par des signes $\frac{+}{-}$, +, ++, +++, représentant dans chaque catégorie une élévation de 7 degrés de densité optique, soit :

{ de 28 à 35 degrés	$\frac{+}{-}$
{ de 35 à 42 degrés	+
{ de 42 à 49 degrés	++
{ de 49 à 56 degrés et au-delà	+++

Nous avons retrouvé une élévation plus ou moins franche du taux des bêta-euglobulines dans 57 cas sur 198, soit dans 28,78 % des cas et dans chaque catégorie :

Athérosclérose coronarienne	14 fois sur 44, soit dans 31,6 %
Infarctus	6 fois sur 40, soit dans 15 %
Hémiplégies	16 fois sur 50, soit dans 32 %
Artériopathies des membres inférieurs	3 fois sur 8, soit dans 37,5 %
Diabètes	10 fois sur 32, soit dans 31,2 %
Hypertensions	8 fois sur 24, soit dans 33,3 %

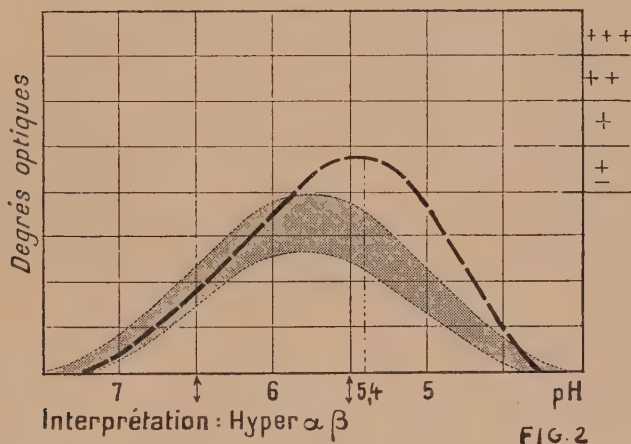
Donc en dehors des infarctus récents, où le pourcentage d'hyper-bêta-euglobulinémies est nettement plus bas (15 %), nous retrouvons pour ces différentes catégories d'affections vasculaires un pourcentage sensiblement équivalent de 31,2 % à 37,5 % d'élévations des bêta-euglobulines. Cette élévation est plus ou moins marquée selon les cas :

Au total	(17 cas d'augmentation des bêta ($\pm$) soit 8,5%)	} soit 28,7 % au total
sur	(24 cas d'augmentation des bêta (+) soit 12,1%)	
57 cas	(9 cas d'augmentation des bêta (++) soit 4,5%)	
	(7 cas d'augmentation des bêta(+++) soit 3,5%)	

C - La F.R.E. peut être modifiée par augmentation du taux des bêta et des alpha-euglobulines

Ce type de courbe est alors caractérisé par une élévation du sommet de la courbe habituelle, en même temps que par une déviation de ce sommet, vers la zone acide (de précipitation des alpha-euglobulines), c'est à dire aux environs de ph 5,5

ou au-dessous. La courbe apparaît alors nettement déviée vers la droite avec une branche gauche normale ou à la limite supérieure de la normale et une branche droite très au-dessus des limites de la normale (Fig. 2)



Nous avons évalué grossièrement cette élévation des alpha et bêta-euglobulines par le niveau d'élévation du sommet de la courbe mesurée en degrés optiques selon la même classification qu'au chapitre précédent; bien que dans ce cas il n'y ait plus proportionnalité directe entre l'élévation du sommet de la courbe et la quantité d'euglobulines bêta, on peut quand même considérer qu'il existe un rapport entre ce niveau maximum de la courbe et les modifications des alpha et bêta-euglobulines considérées indistinctement dans leur ensemble.

Les modifications constatées avec ce type de F.R.E. s'élèvent à 52 cas sur 193, soit 26,27 % des cas, avec dans chaque

catégorie la répartition suivante :

{ Artériopathies coronaires	9 cas sur 44, soit 20,4 % des cas
{ Infarctus	14 cas sur 40, soit 35 % des cas
{ Hémiplégies	17 cas sur 50, soit 34 % des cas
{ Artériopathies des membres inférieurs	2 cas sur 8, soit 25 % des cas
{ Diabètes	9 cas sur 32, soit 28,2 % des cas
{ Hypertensions	1 cas sur 24, soit 4,2 % des cas

Ainsi, en dehors de l'hypertension solitaire où un seul cas de ce type a été retrouvé sur 24 patients, les pourcentages de F.R.E. modifiées par augmentation des alpha et bêta-euglobulines sont sensiblement identiques en ce qui concerne les coronaropathies, les artériopathies des membres inférieurs et les diabètes avec complications dégénératives vasculaires (soit de 20,4 % à 28,2 %). Par contre, nous retrouvons un pourcentage nettement plus élevé dans les cas d'infarctus myocardiques et d'hémiplégies plus ou moins récents (à savoir respectivement 35 % et 34 %) ce qui semble indiquer que l'élévation des alpha-euglobulines accompagne avec une certaine fréquence (1/3 des cas) l'apparition des accidents vasculaires sévères de l'athérosclérose (thromboses coronariennes et cérébrales).

L'intensité de l'augmentation des alpha et bêta euglobulines est ici suffisamment forte pour entraîner dans un grand nombre de cas une élévation des sommets des courbes au-dessus des niveaux de 42 et même 49 degrés de densité optique.

Sur les 52 cas pathologiques de ce groupe, nous obtenons :

8 cas d'augmentation des alpha et bêta $\pm$ soit 4 %	} soit 26,3 % au total
13 cas d'augmentation des alpha et bêta + soit 6,5 %	
17 cas d'augmentation des alpha et bêta ++ soit 8,5 %	
14 cas d'augmentation des alpha et bêta +++ soit 7,4 %	

D - En résumé, l'ensemble des modifications de la F.R.E. au cours des affections cardio-vasculaires par athérosclérose s'élève à 109 cas sur 198, soit 55,05 % des cas, avec une proportion à peu près identique de modifications du type hyper-bêta-euglobulinémie (57 cas¹, soit 28,78 %) et de modifications du type hyper-alpha-bêta-euglobulinémies (52 cas, soit 26,27 %). Mais il est à noter que la proportion des hyper-alpha-et bêta-euglobulinémies est nettement plus élevée que pour les autres catégories de malades dans les groupes des infarctus myocardiques récents et des hémiplésies récentes, c'est à dire dans les cas d'accidents vasculaires récents par thrombose coronarienne ou cérébrale.

Par catégorie, nous retrouvons ici au total :

(23 F.R.E. anormales sur 44 artériopathies coronaires	soit 52 %
(20 F.R.E. anormales sur 40 infarctus	soit 50 %
(33 F.R.E. anormales sur 50 hémiplésies	soit 66 %
(5 F.R.E. anormales sur 8 artériopathies des membres inférieurs	soit 62,5 %
(19 F.R.E. anormales sur 32 diabètes	soit 59,4 %
(9 F.R.E. anormales sur 24 hypertensions	soit 37,5 %

S'il est impossible de tirer des conclusions statistiques valables de cette étude de la F.R.E. dans les affections cardio-vasculaires prises dans leur ensemble, il faut noter cependant qu'elle apparait perturbée dans 59,4 % des diabètes anciens, et dans 57,1 % des cas d'athérosclérose artérielle (comprenant trois groupes d'atteinte coronarienne cérébrale et des membres inférieurs), mais seulement dans 51 % des cas d'affections coronariennes compliquées ou non d'infarctus.

3 - LES VARIATIONS DE LA F.R.E. SELON DIVERS FACTEURS

(Age, ancienneté)

A - Modifications des euglobulines en fonction de l'âge

Si l'on considère par décades le nombre de F.R.E. normales et pathologiques (selon les critères envisagés ci-dessus), on constate que l'âge ne semble jouer aucun rôle particulier dans les modifications des euglobulines bêta et alpha; la proportion des F.R.E. normales et pathologiques est en effet sensiblement la même dans chaque décade avec une prédominance tantôt au profit des F.R.E. normales, tantôt au profit des F.R.E. pathologiques (Fig. 3)

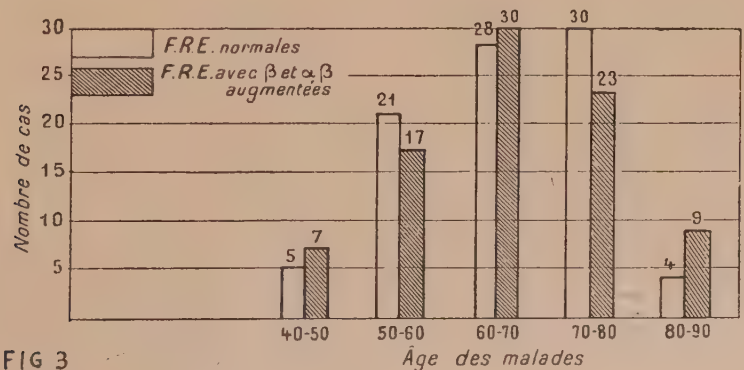


FIG 3

Lorsque l'on exprime le nombre de cas par décades de 40 à 90 ans, non plus sous forme de colonnes syneptiques mais de points dispersés en hauteur sur l'échelle des degrés optiques correspondant aux sommets des courbes des différents cas étudiés (Fig. 4), nous constatons alors que les plus grandes élévations des taux de bêta et alpha-euglobulinémies se rencontrent dans les trois décades intermédiaires de 50 à 60 ans, 60 à 70 ans, et 70 à 80 ans, avec un maximum dans la décade moyenne de 60 à 70 ans.

L'étalement en hauteur des valeurs obtenues de bêta et alpha-bêta-euglobulinémies (exprimées en degrés optiques Vernes) est

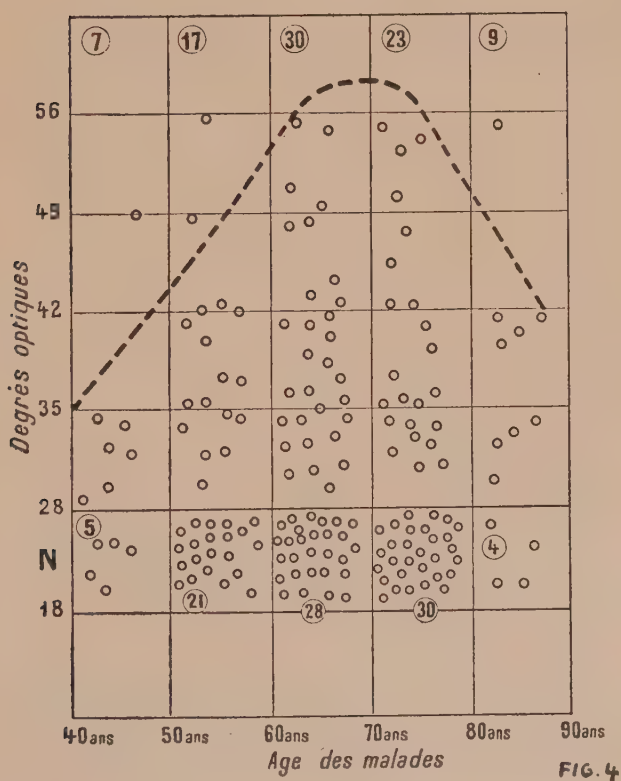


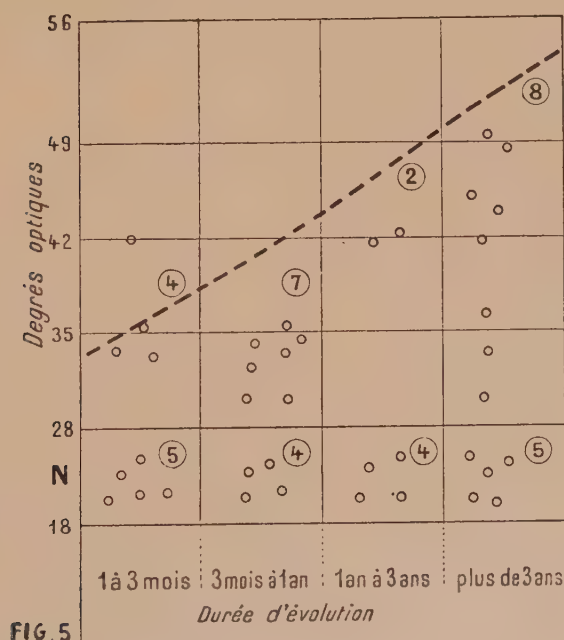
FIG. 4

en effet maximum dans ces trois décades allant de la normale à 56° Vernes avec tous les intermédiaires alors que dans la cinquième décade, les sommets de la courbe ne dépassent pas 35° Vernes (mis à part un point aberrant à 49° Vernes), et dans la neuvième décade ils ne dépassent pas 42° Vernes (mis à part un résultat aberrant à 55° Vernes).

B - La répartition des modifications des euglobulines en fonction de la durée d'évolution de la maladie athéromateuse

Cette répartition a pu être étudiée :

- 1) Dans le groupe des coronaropathies par athérosclérose, sur 39 cas où l'on a pu retrouver la notion de durée évolutive de la maladie, que celle-ci ait donné lieu ou non au cours de son évolution à la constitution d'un infarctus myocardique.
- a) La Figure 5 montre que l'importance des perturbations por-



tant sur les euglobulines bêta et alpha-bêta augmente en même temps qu'augmente l'ancienneté de la maladie coronarienne.

Sur les cas de moins d'un an d'évolution, aucune élévation du sommet de la courbe au-delà de 35° Vernes (à part un cas aberrant à 42°) alors que les deux cas vieux de 1 à 3 ans se situent à 42° et 44° Vernes et les 8 cas de plus de 3 ans d'ancienneté d'évolution s'étalent en hauteur sur le tableau jusqu'à 50° Vernes.

Il y a donc peut-être ici une certaine corrélation entre l'intensité des perturbations euglobuliniques et l'ancienneté de la maladie, qui tient peut-être à l'incidence des complications de la maladie coronarienne (et notamment de la survenue des infarctus myocardiques) sur les perturbations des euglobulines sériques.

- b) Par contre le pourcentage des F.R.E. perturbées n'augmente pas avec l'ancienneté de la maladie coronarienne et la répartition des F.R.E. normales et des F.R.E. pathologiques ne suit aucune règle précise et se révèle très variable d'un groupe à l'autre.

2) Dans le groupe des infarctus récents (de moins d'un mois), sur 29 cas étudiés et répartis par catégories, de 2 jours en 2 jours jusqu'au 10ème jour et ensuite de 10 jours en 10 jours jusqu'au 30ème jour, il n'a pas été possible de trouver une corrélation quelconque, la dispersion des F.R.E. anormales étant totalement ininterprétable et sans rapport avec la date de l'accident.

On peut tout au plus remarquer que la proportion des F.R.E. perturbés est plus importante dans les 48 premières heures après l'accident (4 F.R.E. anormales pour 2 F.R.E. normales dans cette

catégorie), et après le 10ème jour (du 10ème au 30ème jour) où l'on retrouve 6 F.R.E. pathologiques pour 2 F.R.E. normales, alors qu'il existe une égalité complète entre le nombre de F.R.E. perturbées et F.R.E. normales dans les cas étudiés entre le 2ème jour et le 10ème jour consécutif à l'accident (7 F.R.E. pathologiques et 8 F.R.E. normales).

Il n'est donc pas possible de tirer de conclusions valables sur les rapports entre la fréquence ou l'intensité des perturbations biologiques et l'ancienneté de l'infarctus considéré du début au 30ème jour de son évolution.

3) Dans le groupe des hémiplésies, sur 35 cas classés respectivement entre :

- (- 0 et 8 jours après l'ictus
- (- 8 et 30 jours après l'ictus
- (- au-delà de 30 jours

on retrouve une dispersion complète des résultats dans les trois groupes entre 28° et 56° Vernes. Peut-être est-il permis de remarquer que le nombre de F.R.E. perturbées est identique à celui des F.R.E. normales (8) dans la première catégorie (moins de 8 jours après l'accident hémiplégique), alors qu'il semble nettement plus important au delà du 8ème jour d'évolution (14 F.R.E. anormales pour 5 F.R.E. normales) sans que nous puissions apporter d'explication valable à cette constatation. On peut retenir cependant que l'apparition d'une dénutrition sévère ou d'une cachexie progressive ou encore d'escarres étendues sans tendance réparatrice spontanée sont susceptibles d'entraîner l'apparition de modifications importantes de la

F.R.E. avec augmentation progressive du taux d'alpha-euglobulines comme l'ont montré auparavant déjà SANDOR et VARGUES.

4) Dans le groupe des diabètes, sur 21 cas on note peu de modifications de la F.R.E. au cours de la première année suivant le dépistage du diabète :

- Il y a 2 F.R.E. perturbées et 2 F.R.E. normales sur 4 diabètes évoluant depuis moins d'un an.
- Par contre, au-delà de la première année d'évolution, les F.R.E. sont plus fréquemment perturbées (11 fois pour 6 F.R.E. normales).

De plus l'importance des modifications est également plus grande pour les cas évoluant depuis plus d'un an.

De même, dans ce groupe des diabètes répartis cette fois en deux catégories.:

L'une sans complications dégénératives (4 cas).

L'autre avec complications dégénératives (17 cas), on retrouve seulement 1 F.R.E. anormale dans la première catégorie alors que 12 F.R.E. sont perturbées sur 17 dans la deuxième catégorie avec complications dégénératives, vasculaires (coronarites, artérites ou rétinites).

Il y a là une relation très certaine entre l'existence de ces complications vasculaires et la proportion marquée de F.R.E. pathologiques dont les valeurs s'étalent entre 28° et 56° Vernes. C'est donc le seul de nos groupes cliniques où l'existence d'affections vasculaires par athérosclérose fait apparaître une élévation importante de la proportion des F.R.E. pathologiques qui se chiffre ici à 70,5 %.

- LA F.R.E. COMPAREE AUX AUTRES EPREUVES BIOLOGIQUES DE
L'ATHEROSCLEROSE

A - Les autres épreuves

Nous avons également étudié sur un certain nombre de sérums ayant servi à l'étude de la F.R.E., les autres perturbations lipidiques habituellement rencontrées dans l'athérosclérose par les dosages de la cholestérolémie par la méthode de PAGET modifiée (dérivée de la méthode de GRIGAUT), de la lipidémie par extraction au mélange méthylal-méthanol et des bêta-lipoprotéines par la méthode du test de Burstein à l'héparine.

Les limites supérieures de la normale ont été fixées à :

- (2,50 g par litre pour le cholestérol sanguin
- (7 g par litre pour les lipides totaux
- (45° degrés optiques Vernes pour le test de Burstein

B - Résultats

1. La Cholestérolémie, étudiée sur 129 sérums des 198 cas de cette étude a révélé qu'il y avait :

- 8 cas de cholestérolémie inférieure à 1,50 g/litre, soit 6,2 %
- 78 cas de cholestérolémie entre 1,50 g et 2,50 g/litre, soit 60,4 %
- 27 cas compris entre 2,50 g et 3 g/litre, soit 20,9 %
- 16 cas compris entre 3 g et 5 g/litre, soit 12,4 %.

a) au total nous retrouvons donc :

- 86 cas de cholestérolémie normale, soit 66,6 % des cas
 - 43 cas de cholestérolémie pathologique, soit 33,3 % des cas
- Il n'y a donc qu'un tiers des sujets atteints d'affections vasculaires par athérosclérose dans cette étude qui ont une cholestérolémie supérieure à 2,50 g/litre.

b) le chiffre moyen de cholestérol total obtenu pour ces 129 sérums s'établit à 2,33 g/litre.

Il est de 2,43 g par litre pour les 50 sérums de coronariens et d'infarctus myocardiques. Il est de 2,33 g par litre pour les 34 sérums d'artériopathies cérébrales et des membres inférieurs.

2. La lipidémie étudiée sur 86 sérums des 198 cas de cette étude a montré qu'il y avait :

- 46 cas sur 86 de lipidémies normales (≤ 7 g/litre) soit 53,5 % des cas, se décomposant en :

11 cas (12,8 %) de lipidémies entre 2 g et 5 g/litre

35 cas (40,7 %) de lipidémies entre 5 g et 7 g/litre

- 40 cas de lipidémies au-dessus de 7 g/litre

soit 46,5 % des cas se décomposant en :

23 cas (26,7 %) compris entre 7 g et 10 g/litre

17 cas (19,7 %) compris entre 10 g et 14 g/litre

a) La lipidémie n'est perturbée que chez 46,5 % de 86 sujets atteints d'affections vasculaires par athérosclérose de cette étude, proportion légèrement supérieure à celle obtenue pour la cholestérolémie. Cependant, on peut remarquer que cette proportion est plus élevée dans la catégorie des infarctus myocardiques, où elle s'élève à 61,5 % et chez les diabétiques, où elle est à 55,6 % (avec un pourcentage de 50 % de sérums au-dessus de 10 g/litre).

b) Le chiffre moyen des lipides totaux sur ces 86 sérums s'élève à 7,14 g par litre, chiffre légèrement supérieur à la normale.

Il est de 6,88 g/litre sur 32 sérums de coronariens et d'infarctus myocardiques. Il est de 6,77 g/litre sur 23 sérums d'artériopathies cérébrales et des membres inférieurs.

3. L'indice de Burstein (IB) qui mesure le taux des bêta-lipoprotéines sériques et dont la normale se situe entre 35 et 45 unités Vernes est normal dans 36 cas sur 140 (25, 72 %), élevé dans 104 cas sur 140 (74,3 %).

Nous avons obtenu des chiffres normaux ($IB \leq 45$ u. Vernes)

dans : 4 cas sur 11 artériopathies des membres inférieurs (36,3 %)

11 cas sur 28 hémiplésies (39,2 %)

6 cas sur 32 coronaropathies (18,7 %)

9 cas sur 32 infarctus (28,1 %)

soit 15 cas sur 64 affections coronariennes (23,4 %)

5 cas sur 20 diabètes (25 %)

a) C'est donc dans le groupe des diabètes et celui des affections coronariennes que nous retrouvons les pourcentages les plus élevés de perturbations de l'indice de Burstein : 75 % des cas pour les diabètes, et 76,6 % pour les coronariens.

Au contraire, dans l'athérosclérose des membres inférieurs et des artères cérébrales, le test de Burstein n'est perturbé que dans :

63,7 % des cas d'artériopathies des M.I.

60,8 % des cas d'artériopathies cérébrales

b) Le chiffre moyen obtenu sur ces 140 sérums est de 50 Unités Vernes, supérieur à la normale.

Il est de 59 unités Vernes sur 64 sérums d'affections coronariennes (coronarites et infarctus réunis). Il est de 52 unités Vernes sur 39 sérums d'artériopathies cérébrales et des membres inférieurs. Par contre, on retrouve un chiffre moyen de 57 unités Vernes chez les 20 diabétiques étudiés, et de 61 sur les 17 sérums d'hypertendus de plus de 50 ans retenus.

4. En résumé, les pourcentages de perturbations des épreuves considérées ne sont pas les mêmes dans les diverses catégories :

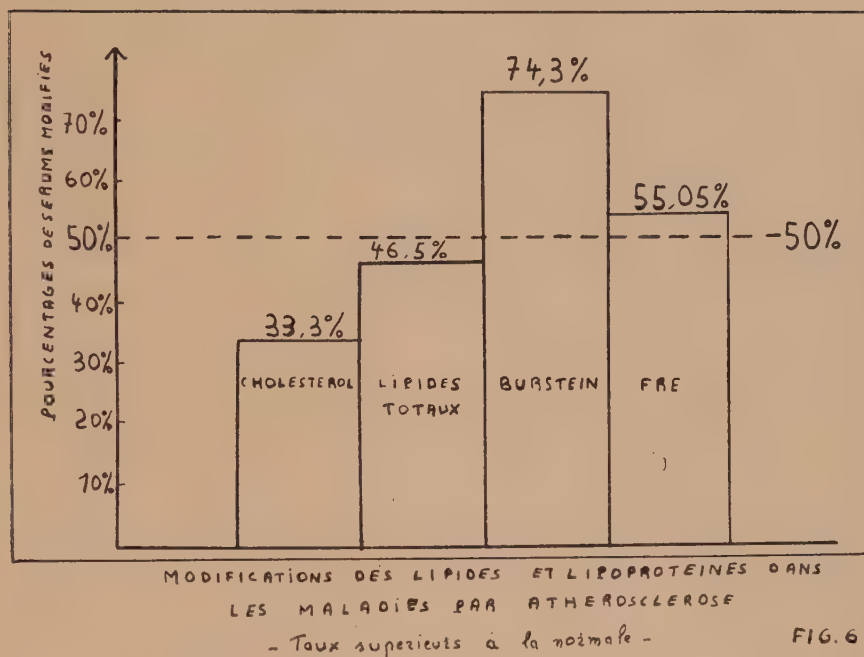
- a) le maximum de perturbation peut être constaté dans le groupe des coronariens et des infarctus myocardiques.
- b) au contraire ces épreuves sont moins nettement perturbées dans le groupe des artériopathies des membres inférieurs et des artères cérébrales.
- c) la catégorie des diabétiques est celle dont les résultats se rapprochent le plus des perturbations moyennes de l'ensemble des sujets athéroscléreux.

Ce sont ces résultats qui sont repris graphiquement dans le chapitre suivant.

C - Corrélations entre la F.R.E. et les autres épreuves biochimiques

1. On peut, sur un même tableau comparatif, réunir les 4 investigations biologiques considérées (cholestérolémie, lipidémie, test de Burstein, F.R.E.) et représenter pour chacune, le

pourcentage de réponses pathologiques dans l'ensemble des maladies par athérosclérose (Fig. 6)



Ce tableau confirme alors :

- que le test de Burstein est le plus souvent perturbé,
104 réponses anormales sur 140 cas, soit 74,3 % des cas
- viennent ensuite les F.R.E. :
109 F.R.E. anormales sur 198, soit 55,05 % des cas
révélant une hyper-bêta ou hyper-alpha-bêta-euglobulinémie
- lipides totaux et cholestérolémie sont moins souvent révélateurs :
40 lipidémies sur 86 sont anormales, soit 46,5 % des cas.
43 cholestérolémies sur 129 sont anormales, soit 33,3 % des cas.

La F.R.E. semble donc représenter un moyen d'investigation plus sûr que la lipidémie ou la cholestérolémie.

2. Si maintenant on veut, de la même façon, étudier les diverses catégories d'artériopathies envisagées, on s'aperçoit :

a) - que le maximum de perturbations est enregistré dans les cardiopathies par athérosclérose coronarienne (angor et infarctus confirmés) avec :

- un test de Burstein perturbé dans 49 cas sur 64, soit 76,7 % des cas
- une lipidémie perturbée dans 17 cas sur 32, soit 53,1 % des cas
- une F.R.E. perturbée dans 43 cas sur 84, soit 51,2 % des cas
- une cholestérolémie perturbée dans 19 cas sur 50, soit 38 % des cas.

b) - que ces épreuves sont par contre moins nettement perturbées :

1. dans le groupe des artériopathies des membres inférieurs où l'on note :

- un test de Burstein perturbé dans 7 cas sur 11, soit 63,7 % des cas
- une F.R.E. perturbée dans 5 cas sur 8, soit 62,5 % des cas
- une lipidémie perturbée dans 4 cas sur 8, soit 50 % des cas
- une cholestérolémie perturbée dans 4 cas sur 12, soit 33,3 % des cas.

du disque L2-L3. On avait donc la notion d'un arrêt dans les sens en regard du disque L2-L3.

Au cours des deux épreuves l'arrêt du lipiodol était de type tradural offiloché et non pas en cupule.

Comme le malade souffrait principalement du côté gauche on a mené l'exploration de ce côté, suivant la technique des sciages, mais à cet étage il était nécessaire d'enlever l'articulation tout au moins l'apophyse supérieure et même de rogner un peu la facette articulaire externe. Après avoir coagulé les veines a écarté la racine et on a vu effectivement une saillie, mais très importante. Le ligament vertébral postérieur était mince, facilement dépressible. Il s'est laissé troué facilement par pince électrocoagulante.

On a augmenté cette crevasse au bistouri puis, on a enlevé le disque qui était sans aucun doute un disque pathologique frangeux offiloché venant par morceaux. L'espace a été soigneusement cureté.

En conclusion :

La hernie était certaine, mais pas aussi importante qu'on l'aurait supposé avec un arrêt complet du lipiodol.

Dans ces conditions on a voulu contrôler l'espace L4-L5 on est descendu deux étages au-dessous. Mais l'exploration tactile avec l'extrémité du petit décolleté durc-mère n'a pas permis de révéler à cet endroit de hernie discale.

Les suites opératoires ont été très satisfaisantes : la douleur a disparu complètement très rapidement.

--:--:--

2. dans le groupe des hémiplésies où l'on note :

- une F.R.E. perturbée dans 33 cas sur 50,
soit 66 % des cas
- un test de Burstein perturbé dans 17 cas sur 28,
soit 60,8 % des cas
- une lipidémie perturbée dans 5 cas sur 15,
soit 33,3 % des cas
- une cholestérolémie perturbée dans 4 cas sur 22,
soit 19,8 % des cas.

C'est dans ces deux derniers groupes cependant que l'on trouve le pourcentage le plus important de F.R.E.

perturbées :

soit : - 66 % dans les hémiplésies

(où la F.R.E. apparaît comme le test le plus fidèle)

- 62 % dans les artériopathies des M.I.

(alors que 51,2 % seulement des F.R.E. sont modifiées chez les coronariens)

c) - Dans la catégorie des diabétiques les modifications des tests biologiques étudiés se rapprochent des perturbations moyennes de l'ensemble des sujets athéroscléreux considérés.

Ainsi :

Le test de Burstein est modifié dans 15 cas sur 20,
soit 75 % (74,3 % chez les athéroscléreux)

La F.R.E. est modifiée dans 19 cas sur 32,

soit 59,4 % (55,05 % chez les athéroscléreux)

La lipidémie est modifiée dans 10 cas sur 18,
soit 55,6 % (46,5 % chez les athéroscléreux)

La cholestérolémie est modifiée dans 7 cas sur 24,
soit 29,1 % (33,3 % chez les athéroscléreux).

3. Il est enfin intéressant de montrer si, dans les maladies par athérosclérose, les 4 épreuves biologiques étudiées ici voient leurs modifications évoluer de façon identique.

Pour exprimer de façon approximative les corrélations existant entre les modifications de la F.R.E. et des autres tests envisagés (Burstein, Cholestérolémie, Lipidémie), on peut adopter la représentation schématique suivante :

Un point graphique, représentant le sérum d'un malade donné, aura :

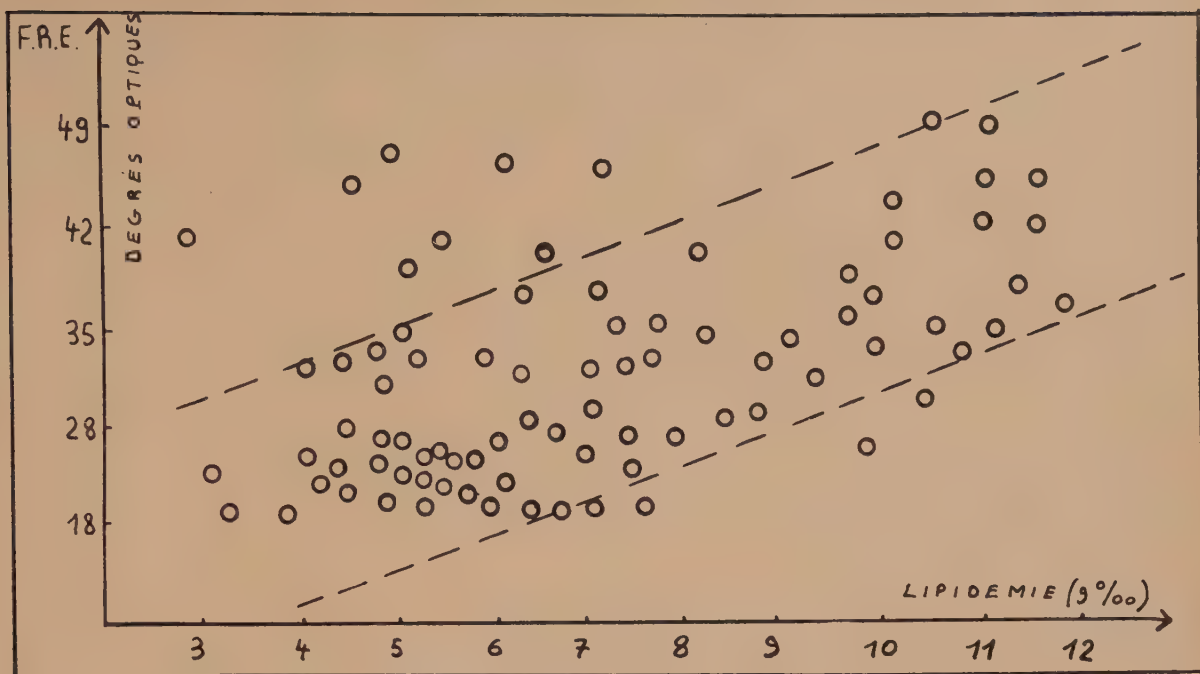
- { - pour ordonnée le chiffre en degrés optiques donné
- { par la F.R.E., et mesurant les perturbations des
- { bêta et alpha-bêta-euglobulines.
- { - pour abscisse, le résultat donné par l'une des
- { 3 autres épreuves biologiques.

Ces graphiques montrent alors :

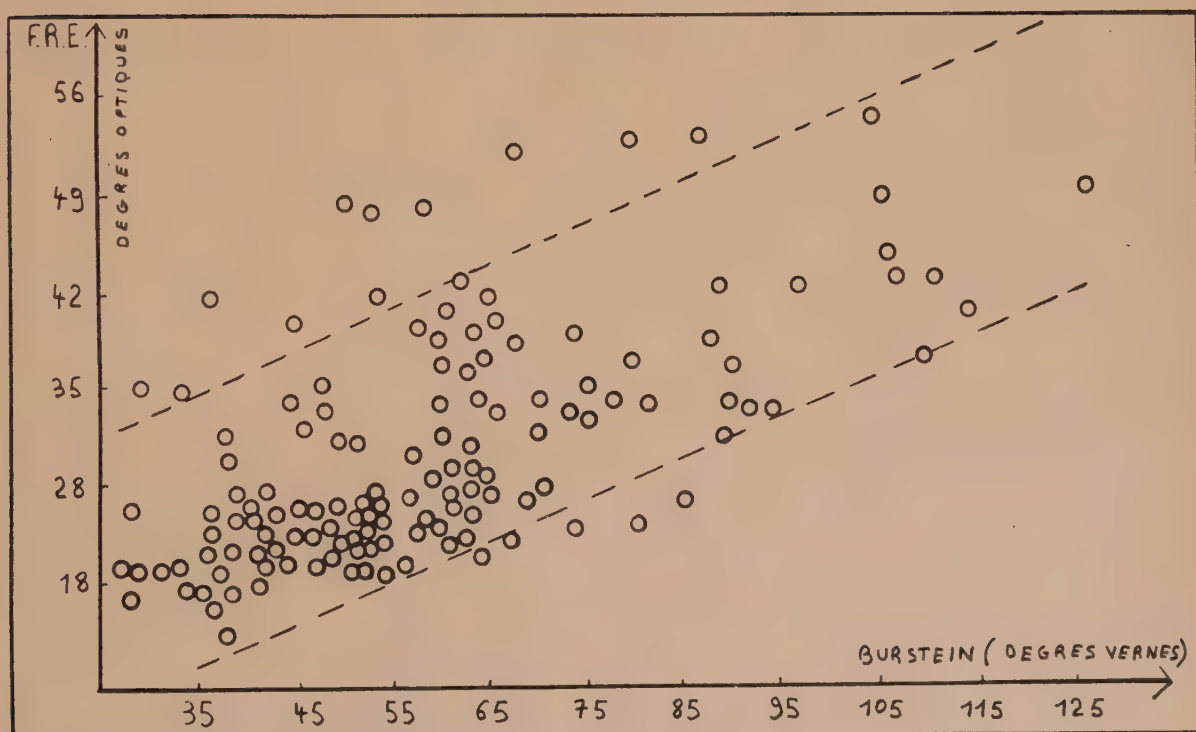
1. Qu'il existe un certain groupement des résultats dans une "bande" relativement étroite, malgré un certain nombre de points aberrants, sur les graphiques représentant :

- { l'un, les rapports entre la F.R.E. et le test de Burstein
- { l'autre, les rapports entre la F.R.E. et la lipidémie

(Fig. 7 et 8)



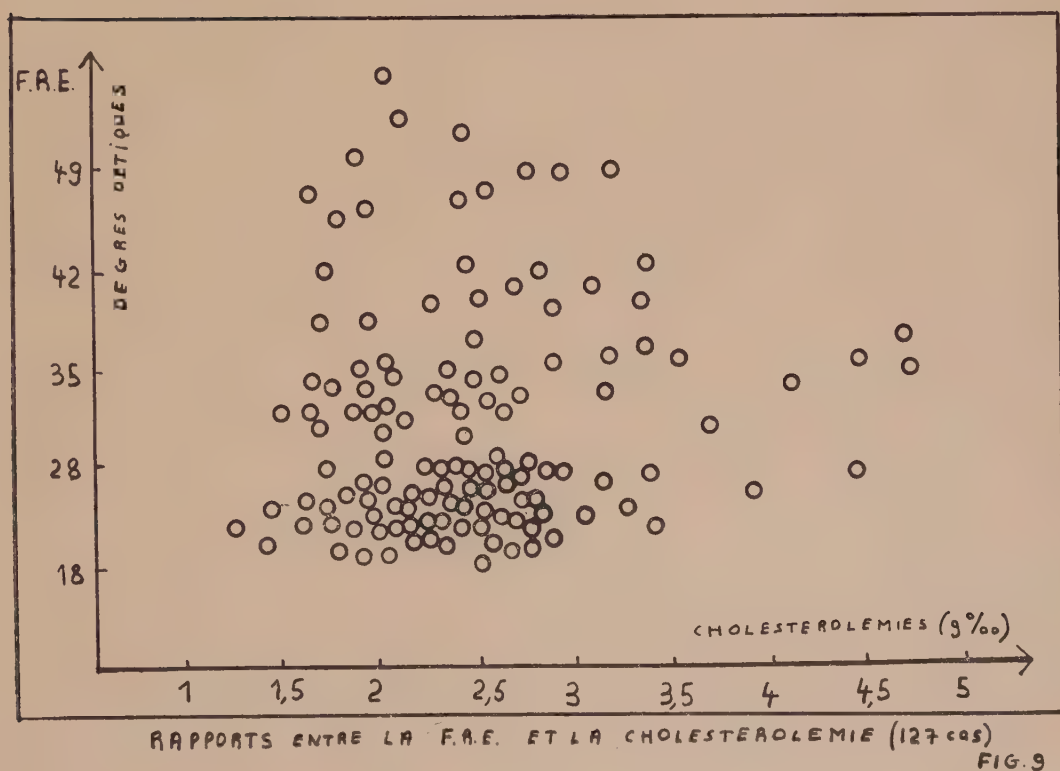
RAPPORTS ENTRE LA F.R.E. ET LES LIPIDES TOTAUX (83 cas)
FIG. 7



RAPPORTS ENTRE LA F.R.E. ET LE TEST DE BURSTEIN (136 cas)
FIG. 8

Cet état de choses permet d'évoquer une certaine corrélation entre les modifications de la F.R.E. et du test de Burstein d'une part, de la F.R.E. et de la lipidémie d'autre part.

2. Par contre, si l'on représente en ordonnée les modifications de la F.R.E., et en abscisse celles de la cholestérolémie, le schéma montre qu'il n'existe alors aucun groupement graphique significatif (Fig. 9)
- Les variations de la F.R.E. ne semblent pas liées à celles de la cholestérolémie.



Mais il faut noter qu'on ne peut tirer, bien entendu, aucune conclusion précise de ces graphiques : ils n'ont qu'une valeur représentative schématique.

Ces corrélations, enfin, se retrouvent plus ou moins nettement si l'on envisage chaque catégorie de malades séparément.

C'est ainsi que dans le groupe des artériopathies des membres inférieurs (Fig. 10).

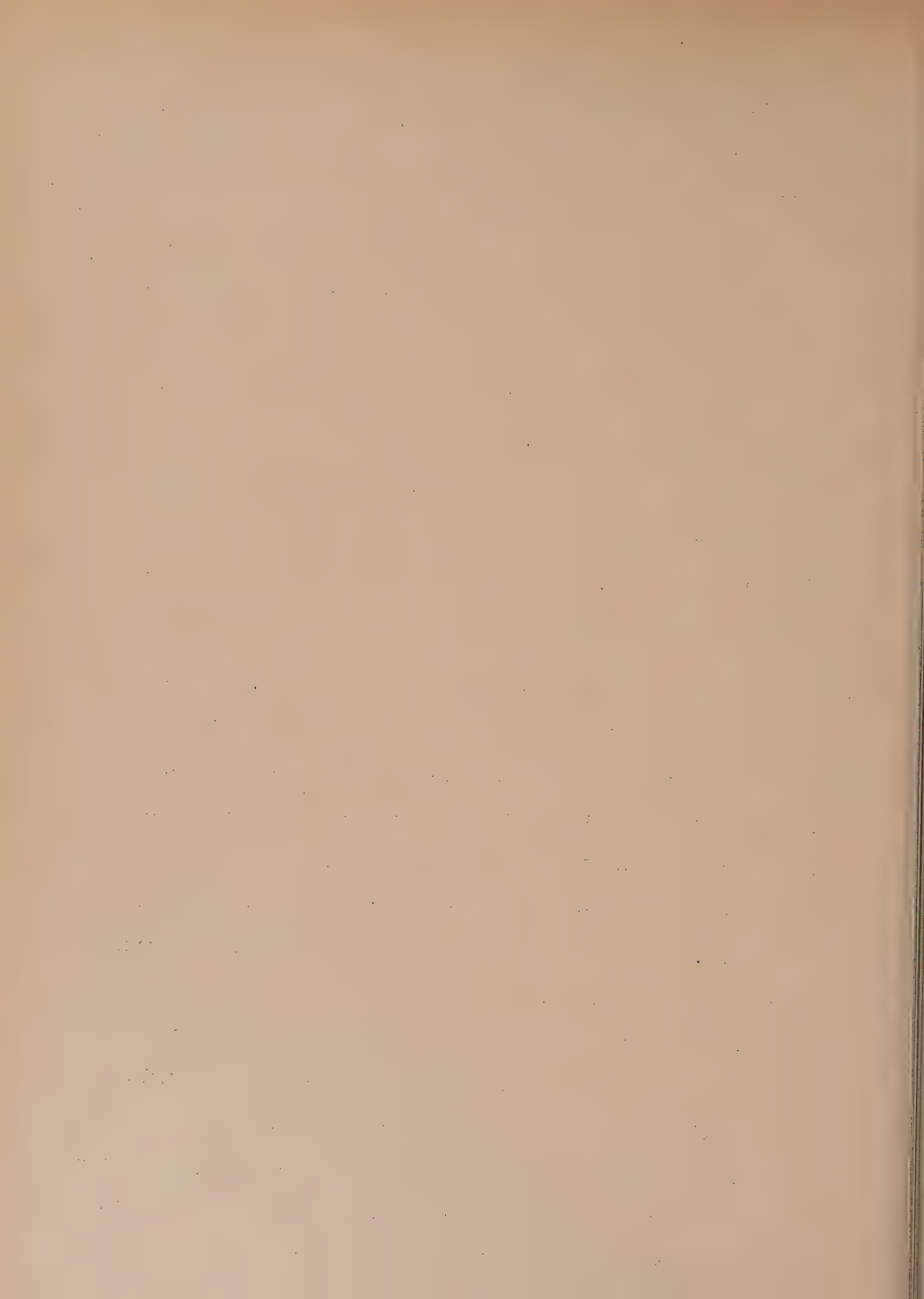
La corrélation entre la F.R.E. et la lipidémie semble assez évocatrice; il en est de même pour la corrélation entre la F.R.E. et le test de Burstein dans le groupe des coronaropathies par athérosclérose (Fig. 11)

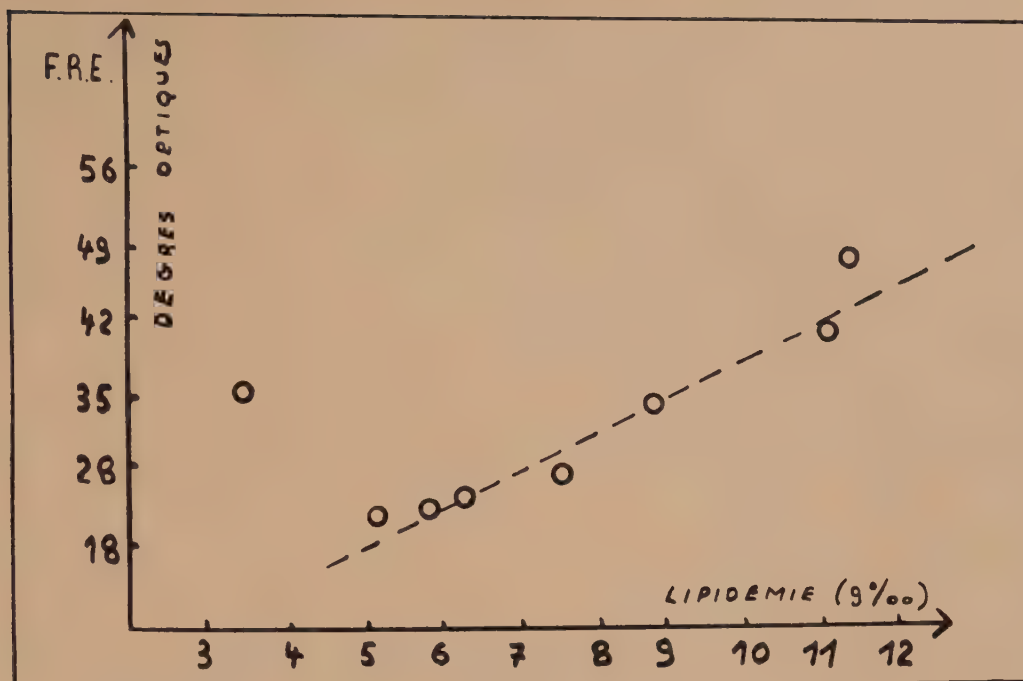
4 - Un dernier problème se pose : il serait en effet intéressant de savoir si le fait de pratiquer sur un même sérum les 4 épreuves étudiées ici permet de poser ou d'écarter le diagnostic d'athérosclérose. En d'autres termes, ces 4 épreuves sont-elles complémentaires ?

a) Sur 90 sérums des 198 de ce travail, les 4 épreuves (F.R.E., test de Burstein, cholestérolémie, lipidémie) ont été pratiquées.

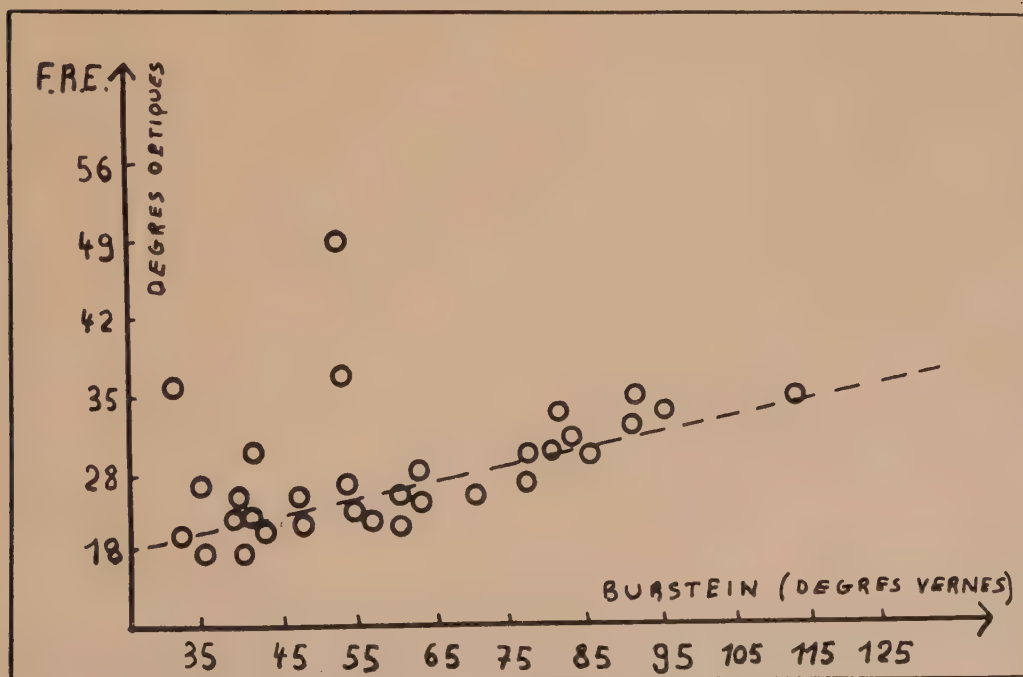
. 14 sérums sur 90 - c'est à dire 15,5 % - présentent 4 épreuves normales, et le diagnostic biologique d'athérosclérose ne peut être posé.

. 76 sérums sur 90 - soit 84,5 % - n'échappent pas à l'investigation biologique. Ces 76 sérums se répartissent de la façon suivante :





RAPPORTS ENTRE LA F.R.E. ET LA LIPIDEMIE
ARTERIOPATHIES DES M.I. (8 sérums) FIG.10



RAPPORTS ENTRE LA F.R.E. ET LE TEST DE BURSTEIN
ARTERIOPATHIES CORONAIRES (32 sérums) FIG.11

{ 32 sur 90 - soit 35,5 % ont une épreuve perturbée
{ 22 sur 90 - soit 24,5 % ont deux épreuves perturbées
{ 12 sur 90 - soit 13,3 % ont trois épreuves perturbées
{ 10 sur 90 - soit 11,1 % ont quatre épreuves perturbées

76

b) D'autre part, si l'on étudie séparément chaque catégorie de malades, on s'aperçoit que :

{ . chez les coronariens 4 sur 39 soit 10,2 %
{ . chez les hypertendus 2 sur 12 soit 16,6 %
{ . chez les diabétiques 3 sur 17 soit 17,6 %
{ . chez les hémiplésiques 3 sur 15 soit 20 %
{ . chez les artéritiques 3 sur 8 soit 37,5 %

présentent 4 épreuves normales.

c) Il faut noter que :

{ - dans 10 % des cas, seule la F.R.E. était modifiée,
{ et les 3 autres épreuves normales
{ - dans 10 % des cas, seul le test de Burstein était
{ modifié
{ - dans 10 % des cas, seule la lipidémie était modifiée
{ - dans 2,2 % des cas, seule la cholestérolémie était
{ modifiée.

d) Enfin, lorsque seuls le test de Burstein, la lipidémie et la cholestérolémie sont pratiqués, le diagnostic biologique de l'athérosclérose n'est pas fait dans 25,5 % des cas.

En conclusion :

- 15,5 % des athéroscléreux échappent à cette quadruple investigation biologique.
- ce pourcentage d'échecs est au minimum chez les coronariens (10,2 %) au maximum chez les sujets atteints d'artériopathies des membres inférieurs (37,5 %).
- la F.R.E. permet seule le diagnostic biologique de l'athérosclérose dans 10 % des cas. Ce pourcentage est d'ailleurs le même si l'on s'adresse au test de Burstein ou à la lipidémie.
- si le test de Burstein, la lipidémie et la cholestérolémie sont seuls pratiqués, 24 sur 90 sérums, soit 26,5 % des sérums sont normaux et échappent donc à cette triple investigation biologique, alors que si la F.R.E. est également pratiquée ce pourcentage d'échecs tombe à 15,5 %.

La survenue d'accidents de thrombose vasculaire cérébrale ou coronarienne semble favoriser l'élévation des alpha-euglobulines.

- 3) Si la F.R.E. semble, d'après cette étude, plus souvent perturbée que le cholestérol total (33,3 %) ou les lipides totaux (46,5 %) elle l'est, par contre moins fréquemment que le test de Burstein qui est supérieur à la normale dans 74,3 % des cas.

Une corrélation peut être retrouvée entre les modifications de la F.R.E. et du test de Burstein, d'une part, de la F.R.E. et de la lipidémie d'autre part. Par contre, les variations de la F.R.E. semblent indépendantes de la cholestérolémie.

Sur 90 sérums, enfin, ont été pratiqués simultanément la F.R.E., le test de Burstein, la lipidémie et la cholestérolémie : 15,5 % de ces athéroscléreux divers échappent à cette quadruple investigation biologique. Ce pourcentage d'échecs est au minimum chez les coronariens (10,2 % des cas) et au maximum chez les malades porteurs d'artériopathies des membres inférieurs (37,5 % des cas). Mais il faut noter que si trois épreuves seulement sont pratiquées (Burstein, lipidémie, cholestérolémie) les sérums se révèlent normaux dans 26,5 % des cas.

La F.R.E. mérite donc d'être intégrée aux côtés des autres méthodes d'analyse du métabolisme des lipides dans l'exploration biologique de l'athérosclérose pour restreindre le nombre des cas susceptibles d'échapper aux diverses investigations biologiques.

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen,

Monsieur le Professeur A.LEMAIRE Monsieur le Professeur BINET

VU, le Recteur,

J. ROCHE

VI - BIBLIOGRAPHIE

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

- ADNER L. - On the use of euglobulin precipitation in demonstrating disturbances of serum pattern. Acta Soc. Med. Upsa lica sis, 56, p. 241, 1952.
- BEAUMONT J.L., ARDAILLOU et LENE GRE J. - L'épreuve d'hypervitaminé mie A provoquée. Rev. Franç. d'Et. Chim. et Biol. Vol. III, 10, p. 1045, 1958.
- BEAUMONT J.L., BEAUMONT J. et LENE GRE J. - Recherche sur le métabo lisme des lipides dans l'athérosclérose. Rev. Franç. d'Et. Cliniques et Biol. 3, p. 852, 1958.
- BEAUMONT J.L. - Colloque International sur le cholestérol 1961. Les troubles du métabolisme des lipides dans l'athérosclérose coronarienne.
- BEAUMONT J.L. - Les lipoprotéines sériques "héparinosensibles". Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol. 4, p. 597, 1959.
- BURSTEIN et SAMAILLE J. - Dosage des bêta-lipoprotéines sériques après précipitation sélective par l'héparine. La Presse Médicale. 66, N° 43 p. 974, 1958.
- BURSTEIN et SAMAILLE J. - Sur une nouvelle méthode de dosage des lipoprotéines su sérum. Path. et Biol. 6, p. 541, 1958.
- COHN E.J. et Coll. - J. Amer. Soc. 72, p. 465, 1950.
- DURRUM E.L., PAUL M.H., SMITH E.R.M. - Lipid detection in paper electrophoresis. Science, 116, 3016, p. 428, 1952.

ENSELME J., HENRY J.C. et FREY J. - Recherches sur l'état des protéines sériques dans l'athérosclérose. Arch. Mal. du Coeur. Rev. de l'athérosclérose, 3, N° 1, pp. 44-50, 1961.

ENSELME J., FREY J. - Etude des sérums de sujets athéroscléreux par la méthode électrophorétique de Tiselius sur colonne de cellulose acétolysée.

Arch. Mal. du Coeur. Revue de l'athérosclérose, 2, N° 1, pp. 12-18, 1960.

GOFMAN J.M., LINDGREN F., ELLIOT M. et Coll. - Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. J. Biol. Chem. 179, p. 973, 1949.

GOFMAN J.M., LINDGREN et Coll. - The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. Science 3, pp. 166-171, 1950.

KUNKEL H.G., AHRENS E.N., EISENMENGER W.J. - Application of turbidimetric methods for estimation of gammaglobulin and total lipid to study of patients with liver disease. Gastroenterology 11, p. 499-507, 1948.

LEMAIRE A., COTTET J. et SULLY-LEDERMANN - Le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine. La Presse Médicale, 64, N° 49, pp. 1129-1132, 1956.

LEMAIRE, COTTET, CLOAREC, ENSELME - Le test du papier au trichloréthylène. Rev. de l'athérosclérose N° 1, 1959.

LENEGRE J., DEBRUX J., HIMBERT J. et BEAUMONT J.L. - Avant projet d'un rapport sur l'athérosclérose. Revue de l'athérosclérose N° 1, pp. 3-12, 1959.

LEWIS et Coll. - Evaluation of serum lipoproteins and cholesterol measurement as predictors of clinical complications of atherosclerosis. Circulation, 14, N° 14, pp. 691-742, 1956.

LOEPER J. - Généralités sur les troubles du métabolisme des lipides et l'athérosclérose. Revue du Praticien 8, N° 20, pp. 2319-2324, 1958.

MACHEBOEUF - Recherche sur les phosphoaminolipides et les stérides du sérum et du plasma sanguin. Bull. Soc. Chim. et Biol. 11, p. 268, 1929.

NEEL J.L. et DUPONT P. - Etude du test du papier du trichloréthylène chez les sujets coronariens (128 cas). Arch. Mal. Coeur et Vaisseaux. Revue de l'athérosclérose, 3, N° 3, p. 46, 1961.

PAGE Th. - The lewis A. Connor Memorial Lecture Atherosclerosis. Introduction. Circulation, 10, N° 1, pp. 1-27, 1954.

RAYNAUD R., FABRIANI G., D'ESHOUGUES J.R., VARGUES R. et PASQUET P. - Les lipoprotéines du sérum sanguin dans l'athérosclérose. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68, N° 22-23, pp. 865-866, 1952.

RAYNAUD R. et PASQUET P. - Les lipoprotéines vus sous l'angle de l'électrophorèse sur papier. IIIème Congrès Médical de Cardiologie. Bruxelles, 1958. Résumés des Symposias p. 389.

RAYNAUD R. - L'apport du lipidogramme à l'étude de l'athérosclérose. Revue de l'athérosclérose 1, 1959.

ROKITANSKY C. - Lehrbuch der pathologische Anatomie. Vienne pp. 1841-46.

SANDOR C. - Un nouveau test de physiopathologie. La fiche réticulo-endothéliale. C.R. de l'Académie des Sciences.
p. 1801, 1950.

SANDOR G. et DEMENDE S. - Etude électrophorétique des euglobulines et quelques considérations concernant leur nature.
Bull. Soc. Chim. et Biol. 32, p. 550, 1950.

SOULIER J.P. et ALAGILLE D. - Etude des lipoprotéines dans l'athérosclérose humaine et expérimentale par l'électrophorèse et les réactions non spécifiques des protéines. Effet de l'héparine. Semaine des Hôpitaux de Paris, 29, p. 3171, 1953.

STARE F.J., VAN ITTALIE T.B., Mc CANN et PORTMANN O.W. - Nutritional Studies relating to serum lipids and atherosclerosis. J.A.M.A., 164, N° 17, pp. 1920-1926, 1957.

VARGUES R. et PASQUET P. - Athérosclérose et lipoprotéines. La fiche réticulo-endothéliale de Sandor appliquée à l'étude de l'athérosclérose expérimentale. Bull. Académie Médecine p. 440, 1952.

VARGUES R. - La fiche réticulo-endothéliale de Sandor. Bases théoriques, principes techniques, applications pratiques. Biologie médicale p. 44, 1955.

VARGUES R. - Proposition d'une technique simplifiée par l'établissement de la F.R.E. de Sandor. Alger Med. 56, 99, 1952.

VARGUES R., FABIANI - La F.R.E. de Sandor (technique simplifiée)
appliquée à l'étude de 300 sérums de malades. Alger.
Med. 56, 705, 1952.

VARGUES R. - Contribution à l'étude des lipoglobulines du sérum.
Nature des alpha et bêta-globulines. Thèse Sciences
Paris 1952.

VIRCHOW A. - Phlogose und thrombose im gefass system. Gesammelte
abhandlungen zur Wissenschafttlichen Medizin Frankfurt
1956.

VOGEL J. - Icones histologiae pathologiae Erlenterungstafehn
zur Pathologischen Histologie. Pl. XI Fig. 2, p. 52 et
Pl. XXII Fig. 7 p. 101; Leopold Voss Leipzig (1843).

TABLE DES MATIERES

| | <u>Pages</u> |
|---|--------------|
| I - INTRODUCTION | 1 |
| II - LIPIDES ET ATHEROSCLEROSE, Généralités | 3 |
| 1 - HISTORIQUE | 3 |
| 2 - LIPIDES ET ATHEROSCLEROSE | 4 |
| a) Nature des lipides | 4 |
| b) Rôle des lipides dans l'athérosclérose.... | 5 |
| 3 - LE SYNDROME BIOCHIMIQUE DE L'ATHEROSCLEROSE.. | 6 |
| 4 - CONCLUSION | 8 |
| 5 - MOYENS D'ETUDES DES LIPIDES ET LIPOPROTEINES. | 8 |
| - Cholestérolémie, lipidémie, rapport | |
| cholestérol/phospholipides | 8 |
| - Le pouvoir cholestérolytique | 8 |
| - La réaction de Kunkel au Phénol | 9 |
| - La méthode de fractionnement chimique de | |
| Cohn | 9 |
| - Ultra-centrifugation, Ultra-flottation | 9 |
| - Le test de Burstein et Samaille | 10 |
| - L'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée .. | 11 |
| - Le lipidogramme | 11 |
| - Le test du papier au trichloréthylène | 12 |
| - La F.R.E. de Sandor | 13 |

Pages

| | | | |
|-----|---|--|----|
| III | - | TECHNIQUES DE REALISATION DES TESTS ETUDIES | |
| | | DANS CE TRAVAIL | 18 |
| | | 1 - REALISATION DE LA F.R.E. | 18 |
| | | 2 - REALISATION DU TEST DE BURSTEIN | 19 |
| | | 3 - DOSAGE DU CHOLESTEROL SANGUIN | 21 |
| | | 4 - DOSAGE DES LIPIDES TOTAUX | 23 |
| IV | - | ETUDE DE LA F.R.E. DE SANDOR DANS LES MALADIES | |
| | | CARDIOVASCULAIRES PAR ATHEROSCLEROSE | 25 |
| | | 1 - MATERIEL D'ETUDE | 25 |
| | | 2 - RESULTATS GLOBAUX | 27 |
| | | A - F.R.E. normales | 27 |
| | | B - F.R.E. modifiées par l'augmentation
des bêta | 28 |
| | | C - F.R.E. modifiées par l'augmentation
des alpha et bêta euglobulines | 30 |
| | | D - Conclusion | 33 |
| | | 3 - LES VARIATIONS DE LA F.R.E. SELON DIVERS | |
| | | FACTEURS | 34 |
| | | A - Modifications des euglobulines en
fonction de l'âge | 34 |
| | | B - Modifications des euglobulines en
fonction de la durée d'évolution de la
maladie athéromateuse | 36 |
| | | - dans le groupe des coronaropathies
par athérosclérose (sans infarctus
électrique) | 36 |

Pages

| | |
|--|----|
| - dans le groupe des infarctus récents.. | 37 |
| - dans le groupe des hémiplegies | 38 |
| - dans le groupe des diabètes | 39 |

4 - LA F.R.E. COMPAREE AUX AUTRES EPREUVES

| | |
|---|----|
| BIOLOGIQUES DE L'ATHEROSCLEROSE | 40 |
| A - Les autres épreuves | 40 |
| B - Les résultats | 40 |
| C - Corrélations entre la F.R.E. et les
autres épreuves biochimiques | 43 |

| | |
|----------------------|----|
| V - CONCLUSION | 54 |
|----------------------|----|

| | |
|--------------------------|----|
| VI - BIBLIOGRAPHIE | 57 |
|--------------------------|----|

-:-:-:-:-

